

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**KI67 PAPEL PRONÓSTICO EN CÁNCER DE PRÓSTATA**

**LOCALIZADO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y**

**METAANÁLISIS**

Por

**DR. JULIO FERNANDO CASTRO MESTA**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

Febrero 2016

**KI67 PAPEL PRONÓSTICO EN CÁNCER DE PRÓSTATA**  
**LOCALIZADO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y**  
**METAANÁLISIS**

Aprobación de tesis

---

Dr. Juan Francisco González Guerrero.  
Director de Tesis

---

Dr. José Luis González Vela.  
Jefe de Enseñanza del Departamento de Oncología Médica.

---

Dr. Yamil Alonso López Chuken.  
Coordinador de Investigación.

---

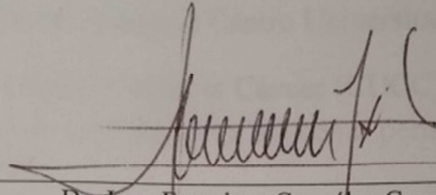
Dr. Juan Francisco González Guerrero.  
Director de Tesis y Jefe del Servicio de Oncología Médica.

---

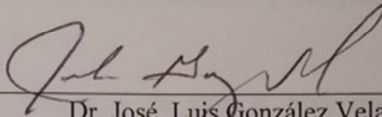
Dr. Med. Gerardo Enrique Muñoz Maldonado  
Subdirector de Estudios de Posgrado

**KI67 PAPEL PRONÓSTICO EN CÁNCER DE PRÓSTATA  
LOCALIZADO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y  
METAANÁLISIS**

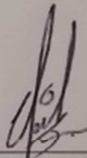
Aprobación de tesis



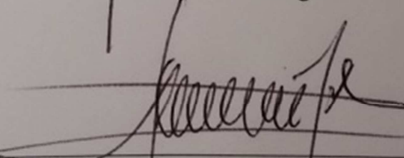
Dr. Juan Francisco González Guerrero.  
Director de Tesis



Dr. José Luis González Vela.  
Jefe de Enseñanza del Departamento de Oncología Médica.



Dr. Yamil Alonso López Chuken.  
Coordinador de Investigación.



Dr. Juan Francisco González Guerrero.  
Director de Tesis y Jefe del Servicio de Oncología Médica.

Dr. Med. Gerardo Enrique Muñoz Maldonado  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Juan Francisco Guerrero González, por su valioso apoyo en la asesoría de mi tesis. Así mismo al Dr. José Luis González Vela y Dr. Jorge Luis Martínez Rodríguez, por su inigualable contribución al presente trabajo y su dedicación a la enseñanza de la Oncología en el Centro Universitario Contra el Cáncer.

Al Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC) por el apoyo económico para el desarrollo de este proyecto, así como permitirme formar parte de él durante estos 3 años.

A mi familia por el apoyo moral que siempre me han brindado.

A mis hijos: Axel, Fernando, Emiliano y Alejandra, quienes me regalan la fuerza para seguir adelante.

Y a todas las personas que de una u otra manera, contribuyeron a la realización del presente trabajo.

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo

Página

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.    Antecedentes generales.....	2
1.2.    Epidemiología mundial del cáncer de próstata.....	3
1.3.    Epidemiología de cáncer de próstata en México.....	5
1.4.    Factores de Riesgo para cáncer de próstata.....	7
1.4.1.    Edad.....	7
1.4.2.    Historia familiar y susceptibilidad genética.....	7
1.4.3.    Raza y etnicidad.....	8
1.4.4.    Otros factores de riesgo.....	8
1.5.    Prevención.....	9
1.6.    Anatomía de la próstata.....	10
1.7.    Histopatología.....	11
1.8.    Escala de Gleason.....	12
1.9.    Otros tipos histológicos.....	13
1.10.    Tamizaje y detección temprana.....	13
1.11.    Cuadro clínico.....	14
1.12.    Diagnóstico.....	15
1.12.1.    Exploración física.....	15
1.12.2.    APE y biomarcadores.....	15
1.12.3.    Biopsia.....	16
1.12.4.    Estudios de imagen.....	17
1.13.    Etapificación.....	18
1.14.    Ki 67 generalidades.....	20
2. JUSTIFICACIÓN.....	24
3. HIPÓTESIS.....	26
4. OBJETIVOS.....	28
4.1.    Objetivo primario.....	29
4.2.    Objetivos secundarios.....	29

5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	30
5.1. Búsqueda de literatura.....	31
5.2. Selección de estudios.....	32
5.3. Criterios de inclusión.....	32
5.4. Criterios de exclusión.....	32
5.5. Objetivos de interés.....	33
5.6. Extracción de datos.....	33
5.7. Síntesis de datos y análisis estadístico.....	34
6. RESULTADOS.....	36
6.1. Selección de estudios.....	37
6.2. Ki 67 y sobrevida de cáncer de próstata.....	39
6.3. Resultados a 5 años .....	43
6.4. Resultados a10 años .....	47
7. DISCUSIÓN.....	51
8. CONCLUSIÓN.....	55
9. BIBLIOGRAFÍA.....	57

## LISTA DE TABLAS

Tabla

Página

1. TNM de cáncer de próstata..... 18
2. Distribución de pacientes de acuerdo al Ki 67 como una variable dicotómica... 41

## LISTA DE FIGURAS

Figura

Página

1. Incidencia, mortalidad y prevalencia mundial por cáncer a 5 años, GLOBOCAN 2012.....	3
2. Tasas de incidencia y mortalidad mundial, GLOBOCAN 2012.....	4
3. Casos estimados y mortalidad por cáncer en Estados Unidos, 2014.....	5
4. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en México a 5 años, GLOBOCAN 2012.....	6
5. Tasas de incidencia y mortalidad en México, GLOBOCAN 2012.....	6
6. Anatomía y zonas de la próstata.....	11
7. Etapas clínicas de cáncer de próstata.....	20
8. Diagrama de flujo de estudios incluidos.....	37
9. Sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 5 años.....	43
10. Sobrevida libre de enfermedad a 5 años.....	44
11. Sobrevida global a 5 años.....	45
12. Sobrevida causa específica por cáncer de próstata a 5 años.....	46
13. Relación de Ki 67 y desarrollo de metástasis a distancia a 5 años.....	47
14. Sobrevida libre de enfermedad a 10 años.....	47
15. Sobrevida causa específica por cáncer de próstata a 10 años.....	48



16. Sobrevida global a 10 años.....	49
17. Valores de corte de Ki 67 y su relación con la sobrevida libre de falla Bioquímica.....	49
18. Relación de Ki 67 con escala de Gleason, T y APE.....	50

## NOMENCLATURA

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
APE	Antígeno Prostático Específico
CP	Cáncer de Próstata
CUCC	Centro Universitario Contra el Cáncer
DAPE	Densidad de Antígeno Prostático Específico
DMD	Desarrollo de Metástasis a Distancia
FDA	Food and Drug Administration
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
HR	Hazard Ratio
IMC	Índice de Masa Corporal
INCan	Instituto Nacional de Cancerología
KDa	KiloDalton
MECP	Mortalidad Específica de Cáncer de Próstata
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds Ratio
PR	Prostatectomía Radical
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RT	Radioterapia
SEE	Sobrevida Específica de Enfermedad
SG	Sobrevida Global

SLE	Sobrevida Libre de Enfermedad
SLP	Sobrevida Libre de Progresión
SLRB	Sobrevida Libre de Recurrencia Bioquímica
T	T del Sistema TNM
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TNM	Sistema TNM (tumor, Nodes, Metastasis)

# **INTRODUCCIÓN**

# INTRODUCCIÓN.

## *Antecedentes Generales*

El cáncer de próstata (CP) es el cáncer más comúnmente diagnosticado en el hombre. Se dice que este cambio en la detección, obedece a la aparición del Antígeno prostático específico (APE) como método de tamizaje, ya que con éste método se ha logrado detectar el CP en estadios clínicos más tempranos<sup>1</sup>. Uno de los puntos más importantes en relación al cáncer y la vida de un paciente, ha sido la detección oportuna de la neoplasia misma, esto hay que tomarlo con precaución con el CP, ya que si bien es cierto, el APE ha permitido detectar estadios clínicos más tempranos, al mismo tiempo, ha generado el sobre tratamiento de muchos pacientes <sup>2</sup>.

Con el tiempo, han aparecido nuevos algoritmos diagnósticos que nos han permitido identificar a pacientes que tendrán un cáncer clínicamente significativo y que se pueden beneficiar de un tratamiento más personalizado. Se han investigado marcadores biológicos y clínicos, intentando validar su relación con la progresión de la enfermedad así como en la calidad de vida, de esta manera podríamos ofrecer un tratamiento adecuado en el momento oportuno de la enfermedad. Un punto importante a considerar en la decisión de un tratamiento para el CP es la expectativa de vida del paciente valorado. Ya que en muchos de los casos, hay pacientes que tienen una expectativa de vida corta y que al dar un tratamiento, más que la neoplasia misma, ocasionaríamos un deterioro en la calidad de vida del paciente.

## Epidemiología mundial del CP

El CP es sin lugar a dudas un problema de salud pública mundial. Es el cáncer más frecuente entre la población masculina. La mayoría de los cánceres de próstata se detectan cuando la enfermedad está limitada a la glándula. De acuerdo con las estimaciones del Globocan publicadas en el año 2012, se presentaron 1, 094,916 casos de CP; 307,481 defunciones y una prevalencia a 5 años de 3,857,500 pacientes con este tipo cáncer alrededor del mundo; ocupando así, el segundo lugar en incidencia, primer lugar en prevalencia y quinto lugar como causa de muerte (Figura 1 y 2)<sup>3</sup>.

### GLOBOCAN 2012

Datos estimados de Incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años : Hombres

Cáncer	Incidencia			Mortalidad			Prevalencia a 5 años		
	Núm	(%)	ASR (W)	Núm	(%)	ASR (W)	Núm	(%)	Prop
Labio, Cavidad oral	198975	2.7	5.5	97940	2.1	2.7	467157	3.1	18.0
Nasofaringe	60896	0.8	1.7	35756	0.8	1.0	161899	1.1	6.2
Otras partes de la faringe	115131	1.6	3.2	77598	1.7	2.2	251118	1.6	9.7
Esófago	323008	4.4	9.0	281217	6.0	7.7	336535	2.2	13.0
Estómago	631293	8.5	17.4	468970	10.1	12.8	1030787	6.7	39.7
Colon y recto	746298	10.1	20.6	373639	8.0	10.0	1953431	12.8	75.3
Hígado	554369	7.5	15.3	521041	11.2	14.3	453345	3.0	17.5
Vesícula biliar	76844	1.0	2.1	60339	1.3	1.6	90368	0.6	3.5
Páncreas	178161	2.4	4.9	173827	3.7	4.8	114434	0.7	4.4
Laringe	138102	1.9	3.9	73261	1.6	2.0	388593	2.5	15.0
Pulmón	1241601	16.8	34.2	1098702	23.6	30.0	1266696	8.3	48.8
Melanoma de piel	120649	1.6	3.3	31390	0.7	0.9	452674	3.0	17.4
Sarcoma de Kaposi	29022	0.4	0.8	17358	0.4	0.5	55337	0.4	2.1
Próstata	1094916	14.8	30.7	307481	6.6	7.8	3857500	25.2	148.6
Testículo	55266	0.7	1.5	10351	0.2	0.3	214666	1.4	8.3
Riñón	213924	2.9	6.0	90802	2.0	2.5	580700	3.8	22.4
Vejiga	330380	4.5	9.0	123051	2.6	3.2	1018415	6.7	39.3
SNC	139608	1.9	3.9	106376	2.3	3.0	190011	1.2	7.3
Tiroides	68179	0.9	1.9	12626	0.3	0.3	271270	1.8	10.4
Linfoma de Hodgkin	38520	0.5	1.1	15463	0.3	0.4	108301	0.7	4.2
Linfoma No Hodgkin	217643	2.9	6.0	115404	2.5	3.1	463368	3.0	17.9
Mieloma Múltiple	62469	0.8	1.7	43091	0.9	1.2	124985	0.8	4.8
Leucemia	200676	2.7	5.6	151321	3.3	4.2	284797	1.9	11.0
Todos los cánceres excl cáncer de piel no melanoma	7410376	100.0	204.9	4653385	100.0	126.3	15296119	100.0	589.4

Datos de incidencia y mortalidad para todas las edades. Prevalencia a 5 años solo para la población adulta  
ASR (W) y proporciones por cada 100, 000 SNC: sistema Nervioso Central

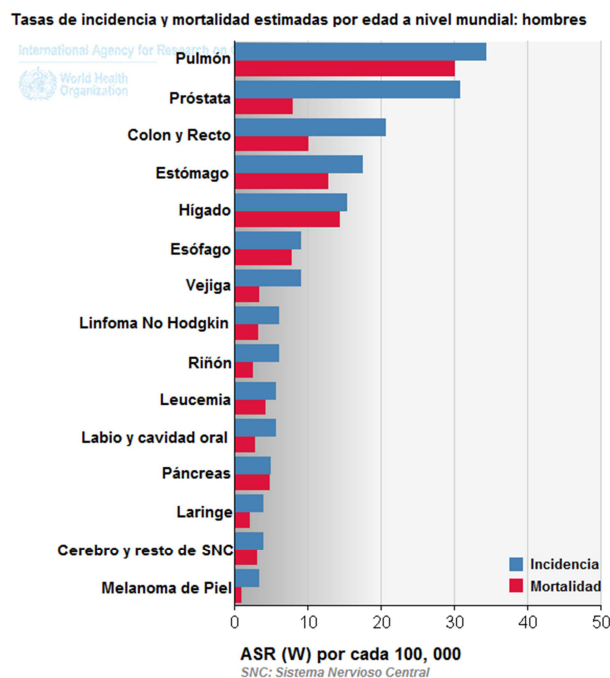


Figura 2 Tasas de Incidencia y mortalidad mundial, GLOBOCAN 2012

Estos datos han estado cambiando con el tiempo, esto debido a las modificaciones que se están viviendo, en relación a la expectativa de vida de la población. El grado de riesgo no es homogéneo entre la población en general. Es así como encontramos que algunos hombres nunca desarrollarán el cáncer, otros tienen un mayor riesgo de padecerlo. Por ello es indispensable tener la capacidad para valorar e individualizar, lo más exactamente posible, el perfil de riesgo de un paciente y brindar la mejor alternativa de vigilancia y tratamiento disponibles.

En Estados Unidos, se ha estimado que serían diagnosticados 233,000 nuevos casos en el 2014, aconteciendo esto en un 27 % de casos nuevos de cánceres en hombres, con una mortalidad de 29,480 pacientes (Figura 3).



Figura 3. Casos estimados y mortalidad por cáncer en Estados Unidos. 2014

## Epidemiología en México

Desafortunadamente, los datos en nuestro país, no son del todo fidedignos, ya que no contamos con una estadística exacta de las patologías. Hoy por hoy, en México el cáncer de próstata es la causa más frecuente de mortalidad, así mismo es el cáncer con mayor tasa de incidencia y prevalencia (Figura 4 y 5)<sup>3</sup>.



**GLOBOCAN 2012**

Datos estimados de Incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años : Hombres

Cáncer	Incidencia			Mortalidad			Prevalencia a 5 años		
	Núm	(%)	ASR (W)	Núm	(%)	ASR (W)	Núm	(%)	Prop
Labio, Cavidad oral	1625	2.5	3.1	441	1.1	0.8	4020	2.9	9.9
Nasofaringe	98	0.1	0.2	46	0.1	0.1	258	0.2	0.6
Otras partes de la faringe	403	0.6	0.8	260	0.7	0.5	904	0.7	2.2
Esófago	819	1.2	1.6	756	2.0	1.5	853	0.6	2.1
Estómago	4104	6.3	7.9	3368	8.7	6.4	6819	4.9	16.8
Colon y recto	4656	7.1	8.9	2528	6.5	4.8	11722	8.5	28.9
Hígado	3068	4.7	5.9	2919	7.5	5.5	2384	1.7	5.9
Vesícula biliar	588	0.9	1.1	553	1.4	1.1	734	0.5	1.8
Páncreas	2004	3.1	3.9	1937	5.0	3.7	1445	1.0	3.6
Laringe	2159	3.3	4.2	777	2.0	1.5	6081	4.4	15.0
Pulmón	5471	8.3	10.5	4945	12.8	9.5	5249	3.8	12.9
Melanoma de piel	1147	1.8	2.1	346	0.9	0.7	3258	2.4	8.0
Sarcoma de Kaposi	80	0.1	0.1	28	0.1	0.1	201	0.1	0.5
Próstata	14016	21.4	27.3	6367	16.5	11.3	41088	29.7	101.3
Testículo	1742	2.7	2.8	443	1.1	0.7	5060	3.7	12.5
Riñón	2395	3.7	4.6	1304	3.4	2.5	6360	4.6	15.7
Vejiga	2013	3.1	3.8	726	1.9	1.3	5769	4.2	14.2
SNC	2498	3.8	4.6	1252	3.2	2.4	3756	2.7	9.3
Tiroides	725	1.1	1.3	214	0.6	0.4	2798	2.0	6.9
Linfoma de Hodgkin	892	1.4	1.6	344	0.9	0.6	2422	1.8	6.0
Linfoma No Hodgkin	2546	3.9	4.7	1380	3.6	2.6	4730	3.4	11.7
Mieloma Múltiple	741	1.1	1.4	559	1.4	1.1	1297	0.9	3.2
Leucemia	3363	5.1	6.0	2280	5.9	4.1	3105	2.2	7.7
Todos los cánceres excl cáncer de piel no melanoma	65540	100.0	123.9	38666	100.0	72.2	138307	100.0	341.0

Datos de incidencia y mortalidad para todas las edades. Prevalencia a 5 años solo para la población adulta  
ASR (W) y proporciones por cada 100,000 SNC: sistema Nervioso Central

Tasas de incidencia y mortalidad estimadas por edad, en México: Hombres

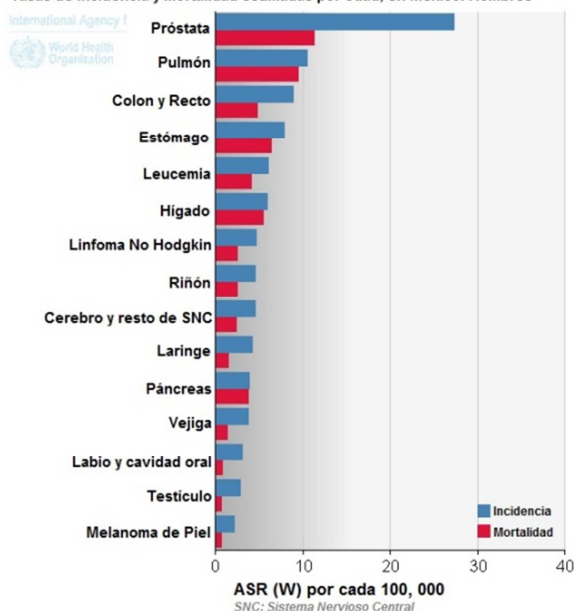


Figura 5. Tasas de Incidencia y mortalidad en México, GLOBOCAN 2012

Figura 4. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en México a 5 años, GLOBOCAN 2012.

De acuerdo con las estimaciones del Globocan publicadas en el año 2012, se presentaron 14,016 nuevos casos de CP; 6,367 defunciones y una prevalencia a 5 años de 41,088 casos de este tipo de cáncer en México. Es preocupante, que al ser una enfermedad, aunque frecuente, biológicamente con una evolución lenta, en México ocupe la primera causa de muerte de origen neoplásico.

Al ser un problema de salud pública importante, el cual afecta a un sector de la población económicamente activa y con el fin de disminuir el impacto del CP en México, numerosas instituciones, entre las cuales están la Sociedad Mexicana de Urología, Sociedad Mexicana de Oncología, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC), han sumado esfuerzos para realizar campañas de prevención, diagnóstico y tratamiento oportunos.

### **Factores de riesgo para cáncer de próstata**

#### Edad

De manera particular, el CP es raro antes de los 40 años. El grupo de edad más afectado es en el de mayores de 65 años <sup>2, 4</sup>. La incidencia incrementa dramáticamente con la edad alcanzando 50 a 60 % en la novena década de la vida, mencionándose en algunos textos, que en serie de autopsias, se han encontrado CP ocultos <sup>5</sup>.

#### Historia familiar y susceptibilidad genética

Una historia familiar incrementa el riesgo para desarrollar cáncer de próstata. Un hombre con un familiar de primer grado afectado, tiene un riesgo de 2 a 3 veces más de desarrollar cáncer de próstata. Si tiene afectado 2 o más parientes de primer grado, el

riesgo se eleva de 5 a 11 veces <sup>6</sup>. Hay estudios en gemelos, los cuales sugieren un factor hereditario hasta en el 40 % de los casos <sup>7</sup>. Algunas mutaciones genéticas han sido encontradas en los pacientes con cáncer de próstata; la mutación de BRCA2 y la HOX13B, ambas asociadas un inicio de la enfermedad a edades tempranas y a un comportamiento biológico agresivo <sup>8</sup>.

### Raza y etnicidad

Los hombres con antecedentes de descendencia africana, tienen una mayor incidencia de cáncer de próstata a nivel mundial, con un riesgo de 1.8 veces mayor en incidencia y 2.4 veces mayor en mortalidad comparado con la población americana y europea. Así mismo, estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad a una edad más temprana, así como mayor riesgo de enfermedad metastásica <sup>2</sup>.

### Otros factores de riesgo

Hay muchos estudios epidemiológicos que soportan la relación con la dieta, se ha mencionado que las dietas ricas en grasa animal conllevan un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad <sup>4</sup>. La obesidad tiene una asociación con un comportamiento biológico más agresivo de la enfermedad. La literatura menciona un riesgo incrementado en la mortalidad de 15 a 20 % por cada 5 kg/mt<sup>2</sup> por arriba del Índice de Masa Corporal (IMC) <sup>2</sup>. La incidencia en algunas regiones del mundo permanece muy alta, incluyendo Norte América, Oceanía y Europa. La población que migra de Asia a Estados Unidos, adquiere mayor riesgo, lo cual hace pensar en el involucro de factores ambientales <sup>5</sup>. La actividad física puede disminuir el riesgo de muerte por cáncer de próstata.

El consumo de alcohol, grupo sanguíneo, actividad sexual, residencia rural o urbana y vasectomía no incrementan el riesgo. Así mismo no hay datos en relación a cáncer de próstata y etiopatogenia viral.

## Prevención

La prevención es el sistema más efectivo para enfrentarse a esta patología. Algunas actividades de promoción y prevención son las siguientes:

- Actividades de prevención, que incluyen la información, educación y comunicación en salud a la población para reconocer los factores de riesgo y promover estilos de vida sanos que contribuyan a la disminución de la morbi mortalidad por el cáncer de próstata.
- Actividades de detección temprana para la identificación, diagnóstico, tratamiento y control oportuno del cáncer de próstata.
- Sistema de información, monitoreo y vigilancia epidemiológica que permita asegurar el registro y seguimiento de los casos detectados.

La correcta aplicación de estos puntos, implica la responsabilidad por parte de los profesionales de la salud, así como el compromiso de las pacientes, a fin de lograr resultados de impacto en la disminución de la morbimortalidad del cáncer de próstata.

La evidencia es pobre respecto al papel de la dieta y el ejercicio en la prevención del CP. Lo recomendado es mantener un IMC en valores normales. Las modificaciones en el estilo de vida en un paciente ya con el diagnóstico son recomendables, más no hay una evidencia convincente de que disminuya la evolución de la enfermedad.

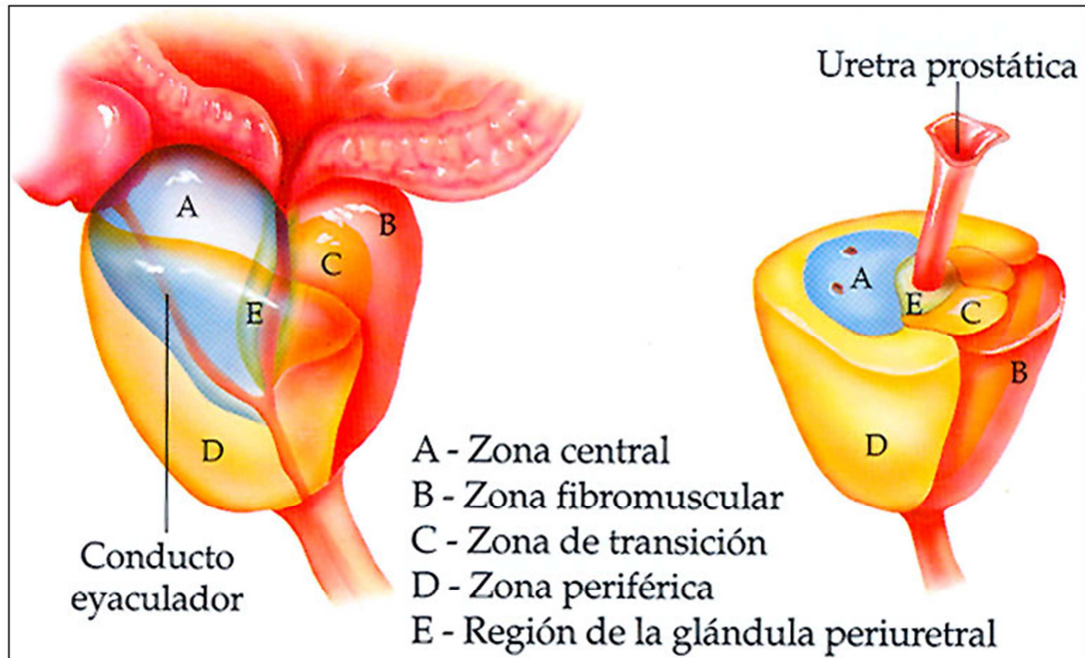
La ingesta de vitaminas ha fallado a demostrar beneficio en disminuir la incidencia de cáncer de próstata <sup>9</sup>. No hay evidencia que la ingesta de calcio o vitamina D afecte la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata.

Los inhibidores de 5 alfa reductasa, bloquean la conversión de testosterona a dihidrotestosterona en la célula prostática. El ejemplo más frecuente es la finasterida, una droga segura y efectiva en disminuir el tamaño prostático en la Hiperplasia prostática benigna (HPB), lo cual hizo lógico pensar en que pudieran disminuir el riesgo de cáncer <sup>2</sup>. La finasterida disminuye en un 25 % el riesgo de detectar cáncer de próstata en una biopsia, así mismo aumenta la posibilidad de detectar enfermedades con mayor grado histológico, probablemente debido a la disminución de tamaño de la próstata <sup>10</sup>. Dutasterida, también disminuye la tasa de detección de cáncer en un 23 % <sup>11</sup>. La Food and Drug Administration (FDA) no aprueba el uso de estos medicamentos en el terreno de quimioprevención para cáncer de próstata.

### **Anatomía de la próstata**

La próstata es una glándula exocrina, es un órgano interno que se encuentra en la pelvis, detrás del pubis, delante del recto e inmediatamente por debajo de la vejiga y el esfínter urinario externo. Envuelve y rodea la primera porción de la uretra. Esta última característica hace que los padecimientos que afectan a la próstata, presenten cuadros clínicos de obstrucción urinaria. Su función principal es la secreción de líquido prostático, que junto con las secreciones de las vesículas seminales, las glándulas de Cowper y el testículo constituyen el semen. Pesa aproximadamente entre 20 a 25 gramos

y mide en general 4 x 3 x 2 cm. Está compuesta por 5 zonas: central, fibromuscular, transición, periférica y la región periuretral Figura 6 <sup>12</sup>.



Los nervios cavernosos, los cuales controlan el flujo sanguíneo al pene y mantienen la función eréctil del mismo, pasan posterolateral a la próstata. Por esta localización anatómica, los tratamientos para el cáncer de próstata, conllevan riesgos de incontinencia urinaria, impotencia sexual y alteraciones intestinales. La distribución de los cánceres por zona es la siguiente: 70 % zona periférica, 15 % zona de transición y 5 % zona central.

#### Histopatología

Figura 6.- Anatomía y Zonas de la próstata

Hay 2 enfermedades que incrementan

el tamaño prostático: la HPB y el CP. No existe una relación directa entre estas dos entidades. 95 % de los tumores de próstata son adenocarcinomas. A menudo son multifocales y heterogéneos. Un punto importante en el cáncer de próstata es la pérdida de las células basales.

En relación a la patogénesis, se desarrolla por una acumulación de alteraciones genéticas, las cuales resultan en un incremento en la proliferación celular, alteración en la diferenciación y muerte celular. Esto genera en las células anormales, una capacidad de invadir. La evolución de un tumor es influenciada por factores hormonales.

### Escala de Gleason

El grado de diferenciación tiene significado pronóstico. La escala de mayor uso para valorar esto es la escala de Gleason. Esta clasificación valora los patrones de crecimiento (diferenciación) y la arquitectura (distribución). Así, hay 5 distintos patrones de diferenciación y 5 patrones de distribución, los cuales con los siguientes:



	Diferenciación	Distribución
<b>1</b>	Redonda, revestida por una monocapa de células cuboideas	Nidos glandulares redondeados próximos entre sí, de bordes bien definidos
<b>2</b>	Tamaño y forma más variable	Separadas hasta una distancia equivalente a una glándula
<b>3</b>	Forma irregular, tamaño mediano a grande, glándula pequeña o diminuta no fusionada o masas de epitelio papilar	Espacio irregular, borde mal definido, rodeadas por estructuras normales,
<b>4</b>	Masas irregulares de epitelio glandular fusionado, pocas células tumorales en el estroma	Masas infiltrantes irregulares que invaden las estructuras normales, no hay nidos de superficie lisa contra el estroma
<b>5</b>	Masas de bordes lisos, cribiformes a sólidas, necrosis central, carcinoma anaplásico con vacuolas	Masas infiltrantes irregulares que infiltran el estroma

La escala de Gleason es la suma de la diferenciación y de la distribución, los valores oscilan entre 2 (1 + 1) y 10 (5 + 5)<sup>13</sup>. La importancia de la

escala de Gleason es pronóstica, y ha sido difícil de mejorar. En la práctica clínica, los patrones 1 y 2, son difíciles de reconocer, así el Gleason 6 (3 + 3) corresponde al cáncer más temprano y mejor diferenciado que reportan los patólogos. Las biopsias generalmente contienen los diferentes grados mencionados, y siempre debe tomarse el de mayor valor. En la mayoría de la literatura de las grandes series de biopsias, 25 a 50% son tumores de bajo grado (Gleason 6 o menos), 40 a 70 % son de grado intermedio (Gleason 7, 3 + 4 o 4 + 3) y 5 a 10 % son de alto grado (Gleason 8 a 10) <sup>2</sup>. La escala de Gleason es aceptada mundialmente.

#### Otros tipos histológicos

Existen otros tipos histológicos, los cuales ocupan el 5% de los tumores. Algunas variantes son el carcinoma ductal, carcinoma de células pequeñas o carcinoma neuroendocrino y carcinoma de células transicionales. Los carcinomas ductales son biológicamente muy agresivos y se asocian a un APE bajo <sup>14</sup>. Los carcinomas de células pequeñas o neuroendocrinos son generalmente muy agresivos, pueden existir células neuroendocrinas en un adenocarcinoma, lo cual no altera la biología del tumor, a menos que estén en grandes cantidades, si así fuese, se incrementa la capacidad de tumor para provocar metástasis y confiere un peor pronóstico, en estos tumores se eleva la cromogranina-A e inmediatamente se deben tratar con manejo quimiohormonal. Los tumores de células transicionales generalmente se asocian a tumores vesicales.

#### Tamizaje y detección temprana

El APE y el tacto digital rectal son comúnmente usados como método de detección <sup>15</sup>. El APE es una proteína de 28 kDa de la familia de las calicreínas, las cuales son un grupo



de proteasas serinas que liberan cininas. Es abundante en líquido seminal, concentraciones hasta 3 mg/ml, un millón de veces más alto que en suero <sup>16</sup>. Tiene una vida media de 2.2 a 3.2 días. Su actividad produce licuefacción de líquido seminal y mejora la movilidad de los espermatozoides. Es sintetizada en el epitelio ductal y acinar y liberada a la luz de la glándula prostática. El APE es órgano específico pero no cáncer específico. El tejido prostático normal produce más APE por gramo que el cáncer. Y los cánceres bien diferenciados producen mayor cantidad que los pobremente diferenciados. El APE alcanza la circulación cuando se daña la membrana basal. En 1994, la FDA aprobó el uso del APE para la detección precoz del cáncer prostático, usando el nivel de corte de 4 ng/ml como límite superior normal. Sin embargo, hay estudios que han demostrado pacientes con cáncer de próstata y niveles normales de APE. Tiene una especificidad baja, 3 de 4 pacientes con APE > 3 ng/ml que son biopsiados no tienen cáncer. Es muy poco específico lo cual lleva a un sobrediagnóstico. Un cáncer descubierto de manera incidental, puede no requerir manejo y esto generalmente es lo que lleva al sobretratamiento, con desarrollo de morbilidad ocasionada por el propio tratamiento más que por el tumor mismo. El tamizaje con APE y tacto digital rectal no disminuye la mortalidad por cáncer de próstata <sup>17, 18</sup>. La decisión acerca del tamizaje debe ser individualizada, generalmente mayores de 50 años y que su expectativa de vida sea mayor a 10 años o en pacientes mayores de 40 años con alto riesgo <sup>19</sup>.

#### Cuadro clínico

La mayoría de los síntomas obedecen a cuadros de obstrucción urinaria, puede haber nicturia, vaciamiento incompleto de la vejiga, disminución de calibre del chorro urinario. Aunque más raros, puede presentarse dolor perineal, disfunción eréctil,

hematuria, dolor óseo, fractura patológica, anemia o pancitopenia, estos síntomas generalmente reflejan una enfermedad más grave <sup>2</sup>. La mayoría de los pacientes no tienen metástasis al diagnóstico.

## Diagnóstico

### Exploración física

La valoración clínica incluye una anamnesis cuidadosa y detallada, con una exploración física completa que incluya el tacto digital rectal, este último, es la parte más importante de la exploración. Son signos sugerentes de neoplasia la palpación de un nódulo que puede ocupar uno o ambos lóbulos, se buscan asimetrías, induración y fijación a otras estructuras. El examen rectal tiene la ventaja que es un método simple y sin costo. Como método de detección de cáncer tiene una sensibilidad de 55 a 69 %, especificidad de 89 a 97 %. Si hay obstrucción urinaria, se puede palpar la vejiga. Algunas ocasiones se pueden palpar adenopatías.

### APE y biomarcadores

Uno de los parámetros en la actualidad que lleva a la sospecha del cáncer de próstata, es la presencia de APE elevado. Los niveles de APE aumentan con la edad, de los 40 a 49 años el APE debe ser < 2.5 ng/ml, de los 50 a 59 años el APE debe ser < 3.5 ng/ml, de los 60 a 69 años el APE debe ser < 4.5 ng/ml y de los 70 a 79 años el APE debe ser < 6.5 ng/ml <sup>20</sup>.

Entre más alto este el valor de APE, mayor la probabilidad de diagnóstico de cáncer. Un nivel elevado es encontrado en el 5 a 10 % de los hombres entre 45 y 69 años. La

probabilidad de cáncer en un paciente con un tacto rectal normal y nivel de APE de 2.5 a 4 ng/ml es de 15 a 20 %. Pacientes con un APE entre 4 y 10 ng/ml la probabilidad de que sea cáncer es de 20 a 30 %. Si el APE es mayor a 10 ng/ml la probabilidad es de 60 %. La mayoría será de bajo riesgo <sup>21</sup>.

La fracción libre del APE, se encuentra aumentada en HPB y tiende a disminuir en los pacientes con cáncer. Valores de APE fracción libre menores a 10 % son indicativos de cáncer en hombres con APE entre 4 y 10 ng/ml <sup>22</sup>.

La tasa de cambio del APE se llama velocidad de APE. Cuando se dispone de 2 o más determinaciones de APE, es posible conocer la velocidad de APE. Actualmente NCCN (National Comprehensive Cancer Network) sugiere un límite de velocidad anual, para hombres con APE < 2.5 ng/ml, que no exceda 0.4 ng/ml a 0.35, particularmente en hombres jóvenes. Se ha asociado la velocidad > 2 ng/ml en un año con mayor riesgo de mortalidad por cáncer prostático.

El APE puede ser ajustado al volumen de la próstata. La Densidad de APE (DAPE) es la relación que guarda el APE con el volumen de la glándula medido en ng/ml/cm<sup>3</sup>. El APE es liberado al suero por un cáncer en una proporción de 3 ng/g mientras que en HPB es de 0.3 ng/g, por lo que la DAPE puede ser útil para diferenciar estas dos entidades. Se requiere un método de imagen para medir el tamaño de la próstata <sup>2</sup>.

Biopsia

Las principales indicaciones para biopsia son un tacto rectal anormal o la elevación del APE. Cualquier induración palpable debe ser evaluada ya que un tercio de los pacientes con tacto rectal anormal, presentan cáncer de próstata. De manera similar, un tacto rectal normal no excluye la presencia de cáncer<sup>22</sup>. El diagnóstico de cáncer, típicamente se establece con la biopsia transrectal guiada por ultrasonido. Áreas anormales visibles por ultrasonido o RMN deben ser muestreadas, con por lo menos 12 biopsias. La toma de muestras debe dirigirse especialmente a la parte posterolateral de la zona periférica prostática.

#### Estudios de imagen

La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata no tienen metástasis al momento del diagnóstico. Los pacientes con enfermedades muy agresivas (APE >20 ng/ml, Gleason > 7, T3 o T4 y síntomas sugestivos de enfermedad metastásica) deben tener estudios de imagen incluyendo Gammagrama óseo, TAC toracoabdominal y/o RMN. Esta última permite la visualización del tumor primario, tejidos periféricos, así como la presencia de ganglios linfáticos anormales, tiene una sensibilidad de 86 % y una especificidad de 84 %. El TAC tiene una capacidad limitada para determinar el primario, y tiene una capacidad equivalente para detectar anomalías en los ganglios linfáticos. El Gammagrama óseo, es el estándar para detectar metástasis óseas, generalmente no se solicita en etapas tempranas, a menos que el paciente refiera sintomatología, fosfatasa alcalina anormal o hipercalcemia. En pacientes que presentan APE < 10 ng/ml la probabilidad de que un gammagrama demuestre metástasis es < 1 %, 10% en pacientes con APE entre 10-50 ng/ml y 50 % si el APE es > 50 ng/ml<sup>2, 23, 24</sup>. Es imperativo que si

lo que se requiere es medir de manera más exacta el tamaño prostático, se realice un ultrasonido o una resonancia magnética.

### Etapificación

Para la etapificación se utiliza el TNM, séptima edición, publicado en el 2010. Se describe el tumor primario, el estado ganglionar y si existen o no metástasis a distancia<sup>25</sup>. Tabla 1 y figura 7.

	<b>Tabla 1.- TNM de cáncer de próstata</b>
<b>TX</b>	Tumor no valorable
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor
<b>T1</b>	Clínicamente no aparente, ni palpable ni visible por imagen
<b>T1a</b>	Tumor incidental, hallazgo histológico en 5 % o menos del tejido resecado
<b>Tb</b>	Tumor incidental, hallazgo histológico en más de 5 % del tejido resecado
<b>T1c</b>	Tumor identificado por biopsia ( realizada por APE elevado)
<b>T2</b>	Tumor confinado a la próstata
<b>T2a</b>	Tumor que involucra una mitad de un lóbulo o menos
<b>T2b</b>	Tumor que involucra más de la mitad de un lóbulo pero no ambos
<b>T2c</b>	Tumor que involucra ambos lóbulos
<b>T3</b>	Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática
<b>T3a</b>	Extensión extracapsular ( uni o bilateral)
<b>T3b</b>	Tumor que invade las vesículas seminales
<b>T4</b>	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes (vejiga, músculos elevadores o pared pélvica)

<b>NX</b>	Ganglios linfáticos no valorados				
<b>N0</b>	Ausencia de afección ganglionar				
<b>N1</b>	Metástasis en Ganglios linfáticos regionales				
<b>M0</b>	Ausencia de metástasis a distancia				
<b>M1</b>	Metástasis a distancia				
<b>M1a</b>	Metástasis a ganglios linfáticos no regionales				
<b>M1b</b>	Metástasis a hueso				
<b>M1c</b>	Otros sitios con o sin enfermedad ósea				
Grupo	T	N	M	APE	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	APE < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	APE < 10	Gleason ≤ 6
	T1-T2a	N0	M0	APE X	Gleason X
IIA	T1a-c	N0	M0	APE < 20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	APE ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	APE < 20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	APE < 20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	APE X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Cualquier APE	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	APE ≥ 20	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	Cualquier APE	Gleason ≥ 8
III	T3a-b	N0	M0	Cualquier APE	Cualquier Gleason
IV	T4	N0	M0	Cualquier APE	Cualquier Gleason
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier APE	Cualquier Gleason
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier APE	Cualquier Gleason

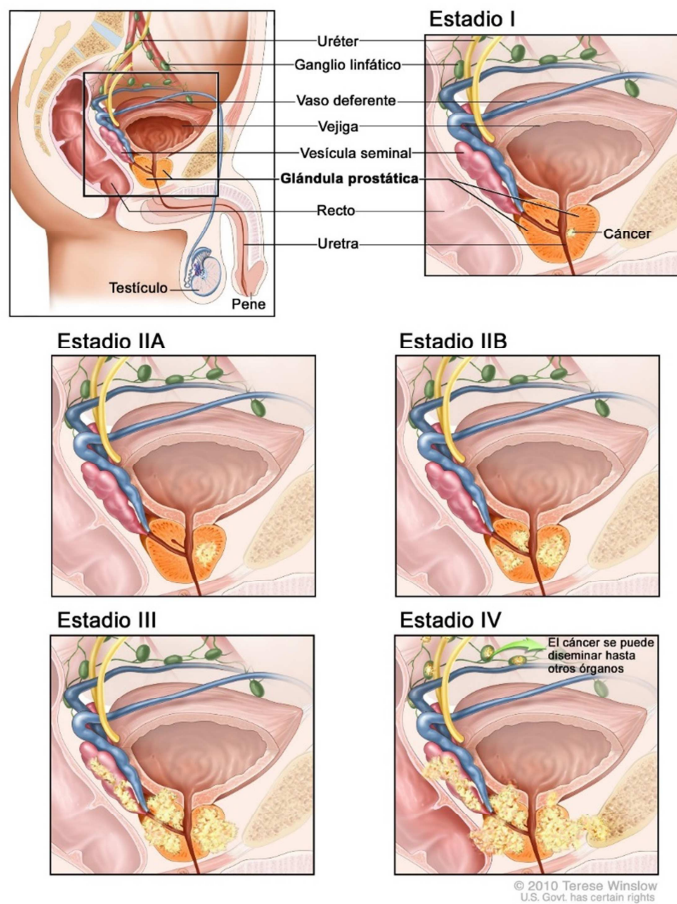


Figura 7.- Etapas clínicas de cáncer de próstata

Ki 67 Generalidades

Muchos tumores no necesitan un tratamiento radical ya que la mayoría de los hombres mueren con el cáncer de próstata más que por él. Un porcentaje alto de los pacientes son sobretratados, por lo que hay una necesidad urgente de encontrar parámetros o factores que nos permitan distinguir entre los tumores de próstata que progresaran de aquellos que permanecerán quiescentes durante la vida del paciente <sup>26</sup>.

Las opciones de tratamiento en la enfermedad localizada incluyen cirugía radical, radioterapia, tratamiento hormonal y vigilancia activa <sup>26, 27</sup>. Los tratamientos agresivos son asociados a altas tasas de éxito, sin embargo conllevan una importante morbilidad, lo más común disfunción sexual e incontinencia. Las tasas de recurrencia local han sido reportadas en 4 a 31 % en los pacientes que se someten a prostatectomía radical y 3 a 53 % de los pacientes tratados con radioterapia definitiva <sup>28-30</sup>. La decisión de proceder con un tratamiento específico es basada en ciertas variables clínicas. Los pacientes con cáncer de próstata se agrupan en categorías de riesgo, y éstas establecen un pronóstico y nos ayudan a decidir un tratamiento. Estas categorías son basadas en variables clínicas pronosticas bien establecidas: nomogramas, categoría T local, antígeno prostático específico (APE) pretratamiento así como la escala de Gleason <sup>28</sup>. Basado en lo anterior. Los pacientes son categorizados en grupos pronósticos de riesgo: bajo, intermedio y alto. Estos grupos de riesgo predicen tasa libre de falla bioquímica (basado en el aumento del APE) y mortalidad específica por cáncer de próstata después de terapias locales con intento curativo.



La Escala de Gleason es basada puramente en el patrón de crecimiento y no en características nucleares. Hay marcadores biológicos que podrían llegar a ser útiles como factores pronósticos para el cáncer de próstata <sup>26</sup>. A pesar de la amplia investigación que existe a nivel mundial, muy pocos de estos marcadores moleculares han sido trasladados a un uso rutinario en la práctica clínica oncológica. Hay algunos marcadores que correlacionan con progresión o sobrevida: ciclina D1, marcadores de apoptosis, Bcl-2, EZH (Enhancer of zeste homolog 2), Ki 67, MCM7 (Minichromosome Maintenance protein 7), Bax, Bcl-x, oncoproteína MDM2, p53, etc <sup>31-37</sup>.

El estadiaje y el grado histológico son dos características del tumor que juegan un papel importante en predecir el pronóstico de los pacientes con cáncer prostático <sup>38</sup>. La tasa de proliferación celular es un factor pronóstico establecido en varias neoplasias <sup>35, 38-44</sup>, y hay algunas publicaciones en cáncer de próstata que también lo mencionan <sup>45</sup>. Existe una amplia variación en el comportamiento de los tumores. Algunos estudios han sugerido una asociación entre el Ki 67 y las recurrencias o pronóstico de este tumor. Hay estudios que indican la relación entre las altas tasas de proliferación celular y la agresividad de los tumores <sup>46</sup>. Un método simple para estimar la tasa de proliferación celular que determine el comportamiento biológico del cáncer de próstata es la detección inmunocitoquímica de antígenos nucleares asociados con proliferación. El Ki 67, cuyo peso molecular es de 345-395 KDa <sup>27, 47</sup>, es una proteína nuclear usada en las últimas dos décadas para valorar la proliferación celular <sup>48</sup>. MIB-1 es un anticuerpo monoclonal murino dirigido en contra del antígeno nuclear humano presente en todas las fases del

ciclo celular, excepto en G0 y G1 <sup>29, 35, 49</sup> y es un excelente marcador para determinar la fracción de crecimiento de una población dada.

Han sido publicados varios estudios con grandes series de pacientes, las cuales analizan el papel pronóstico del Ki 67. Y se ha observado que altos niveles de Ki 67 están asociados con tumores pobremente diferenciados, así mismo, se correlaciona con grado histológico y estadio clínico tumoral. El estado metastásico de un paciente al diagnóstico también se ha correlacionado con niveles de Ki 67 ( $p < 0.05$ ) <sup>50-56</sup>. Hay varios puntos de corte del Ki 67 en las diferentes poblaciones de los estudios. La aplicabilidad de un punto de corte, en particular permanece aún cuestionable. También se ha visto que la proporción del Ki 67 está relacionado con sobrevida global (SG), sobrevida libre de recurrencia bioquímica (SLRB), potencial para desarrollar metástasis a distancia (DMD) y con la mortalidad específica del cáncer (MEC) de próstata <sup>26,28,32-38,45,56-61</sup>. Solo tres publicaciones, han sumariado algunos de los estudios más relevantes, Fisher y cols <sup>62</sup>, Kristianse G <sup>63</sup> y Kachroo y cols <sup>64</sup>. Sin embargo, a la fecha, no se ha realizado una revisión o metaanálisis de la literatura.

A pesar de los grandes estudios publicados en cáncer de próstata, el valor pronóstico del Ki 67 para sobrevida permanece controversial. Por lo tanto. Nosotros realizamos una revisión sistemática de la literatura para valorar el valor pronóstico entre los resultados de Ki 67 y sobrevida en el carcinoma de próstata.

# **JUSTIFICACIÓN**

## **JUSTIFICACIÓN**

Debido a que en la actualidad muchos pacientes con cáncer de próstata temprano son sobretratados, existe una necesidad importante de encontrar factores clínicos o del propio tumor que sean pronósticos y que nos ayuden a aumentar la precisión de la predicción de esta enfermedad, así mismo, a poder determinar la mejor decisión de un tratamiento específico en estos pacientes.

# **HIPÓTESIS**

## **HIPÓTESIS**

Niveles elevados de Ki67 correlacionan con pobres resultados en sobrevida libre de recurrencia bioquímica de los pacientes con cáncer de próstata temprano.

# **OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS**

Establecer la relación del Ki 67 con la sobrevida libre de recurrencia bioquímica en pacientes con cáncer de próstata temprano mediante una revisión sistemática y metaanálisis de la literatura.

### **Objetivo primario**

- Sobrevida libre de recurrencia bioquímica

### **Objetivos secundarios**

- Sobrevida libre de enfermedad
- Mortalidad causa específica
- Sobrevida Global
- Establecer un punto de corte de Ki-67
- Incorporar la medición del Ki-67 en la rutina clínica para decidir un tratamiento



# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## Material y métodos

### Búsqueda de literatura

Este análisis fue conducido con las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Con el fin de investigar el papel pronóstico del Ki 67 en el cáncer de próstata localizado, realizamos una revisión sistemática y meta análisis de la literatura reportando su impacto. Se realizó una búsqueda en Medline y Embase para identificar estudios relevantes sin restricciones de fecha o idioma, que valoraran el Ki67 y el cáncer de próstata.

Los siguientes criterios de búsqueda fueron utilizados: tasa libre de recurrencia bioquímica, sobrevida libre de progresión, mortalidad cáncer específica y sobrevida global en pacientes con cáncer de próstata localizado manejados con vigilancia activa, cirugía o radioterapia. Se usaron los términos de búsqueda Ki67 y cáncer de próstata.

La lista de citas bibliográficas se revisó manualmente para asegurar la estrategia de búsqueda.

## Selección de estudios

Dos revisores independientes evaluaron de manera independiente todos los títulos y resúmenes identificados con la estrategia de búsqueda. Los resultados fueron agrupados y los estudios potenciales, fueron conseguidos en formato completo y valorados para elegibilidad. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Los criterios de inclusión para los estudios fueron:

- i) Estudios en cáncer de próstata localizado manejados con vigilancia activa y tratamiento radical con intento curativo (definido por los reportes individuales)
- ii) Los estudios para el análisis tenían que reportar resultados clínicos (sobrevida libre de recurrencia bioquímica, supervivencia libre de progresión, mortalidad cáncer específica y supervivencia global)
- iii) seguimiento de 5 y/o 10 años.

No hubo restricciones basadas en la metodología del estudio.

Los criterios de exclusión para los estudios fueron los siguientes:

- i) Estudios en pacientes con enfermedad metastásica
- ii) Otros marcadores u otras patologías
- iii) Imposibilidad para conseguir el escrito en extenso

- iv) Sin datos de Ki 67
- v) Que no se mencionara el impacto clínico
- vi) Estudios duplicados

Los estudios incluidos en la revisión sistemática fueron llamados “elegibles” y aquellos que tuvieron suficientes datos para el análisis fueron llamados “evaluables”.

#### Objetivos de interés

Los objetivos primarios fueron sobrevida libre de progresión y sobrevida global a 5 y 10 años. Los objetivos secundarios fueron sobrevida libre de recurrencia bioquímica, mortalidad cáncer específica y desarrollo de metástasis a distancia.

#### Extracción de datos

La extracción de datos fue realizada por los dos investigadores de manera independiente. Los datos de sobrevida fueron extraídos de las curvas de Kaplan Meier, curvas o del texto de los artículos elegibles. Los siguientes datos fueron extraídos por los dos evaluadores: primer autor, año de publicación, número de pacientes, edad, Gleason, estadio clínico, grado, presencia o ausencia de Ki 67, punto de corte del mismo, duración de seguimiento, sobrevida global (SG), sobrevida libre de progresión (SLP), sobrevida específica de enfermedad (SEE), sobrevida libre de recurrencia bioquímica (SLRB) y potencial para desarrollar metástasis (DMD) a distancia. La búsqueda finalizó en febrero de 2015.

## Síntesis de datos y análisis estadístico

El objetivo primario fue la sobrevida a 5 y 10 años. La proporción de pacientes con sobrevida a estos tiempos, fue estimada de las curvas de Kaplan Meier o de las tablas, tanto para los pacientes con Ki 67 bajo (grupo control) y para los pacientes con Ki 67 elevado (grupo experimental). La frecuencia relativa de sobrevida o desarrollo de metástasis a distancia a 5 o 10 años entre los grupos de Ki 67 alto y bajo fue expresada como Odds Ratio (OR), también llamado Razón de Momios, y su intervalo de confianza de 95%. Las diferencias entre los grupos fueron probadas usando los siguientes métodos: heterogeneidad estadística fue estimada usando el método estadístico de  $I^2$  y la Q estadística de Cochrane. La P de la Q estadística menor de 0.05 fue considerada significativa y una  $I^2$  de más de 50 % representó alto grado de heterogeneidad.

Un estudio fue llamado “positivo” cuando la expresión del Ki 67 era identificada como buen pronóstico para sobrevida o desarrollo de metástasis. Un estudio fue llamado “negativo” cuando la expresión del Ki 67 era identificada como mal pronóstico para sobrevida o desarrollo de metástasis. Un estudio fue llamado no significativo si no existían diferencias entre los grupos expresaran o no el Ki 67. Por convención, un  $OR < 1$ , implica que los resultados están a favor de un Ki 67 bajo. El impacto del Ki 67 en las sobrevidas fue considerado con significancia estadística si el 95% IC para el OR global no sobrepasaba la unidad. El análisis de sensibilidad fue realizado omitiendo uno a uno

los estudios y examinando la influencia de cada estudio en los riesgos estimados globales.

Al análisis fue inicialmente realizado en todos los estudios y subsecuentemente análisis separados para cada uno de los objetivos de acuerdo a la presencia o ausencia de Ki 67. Para los estudios que reportaron más de un corte de Ki 67, los resultados de OR más alto y más bajo fueron usados para el análisis por separado. Todas las pruebas fueron estadísticamente significativas si la  $p < 0.05$ . No se realizaron correcciones para comparaciones múltiples. El análisis estadístico fue realizado con el software REVIEW MANAGER 5.3 (Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). La estimación de los OR fue valorada usando el método de Mantel- Haenszel.

# **RESULTADOS**

## Resultados

### Selección de estudios

La selección de estudios es mostrada en la figura 8.

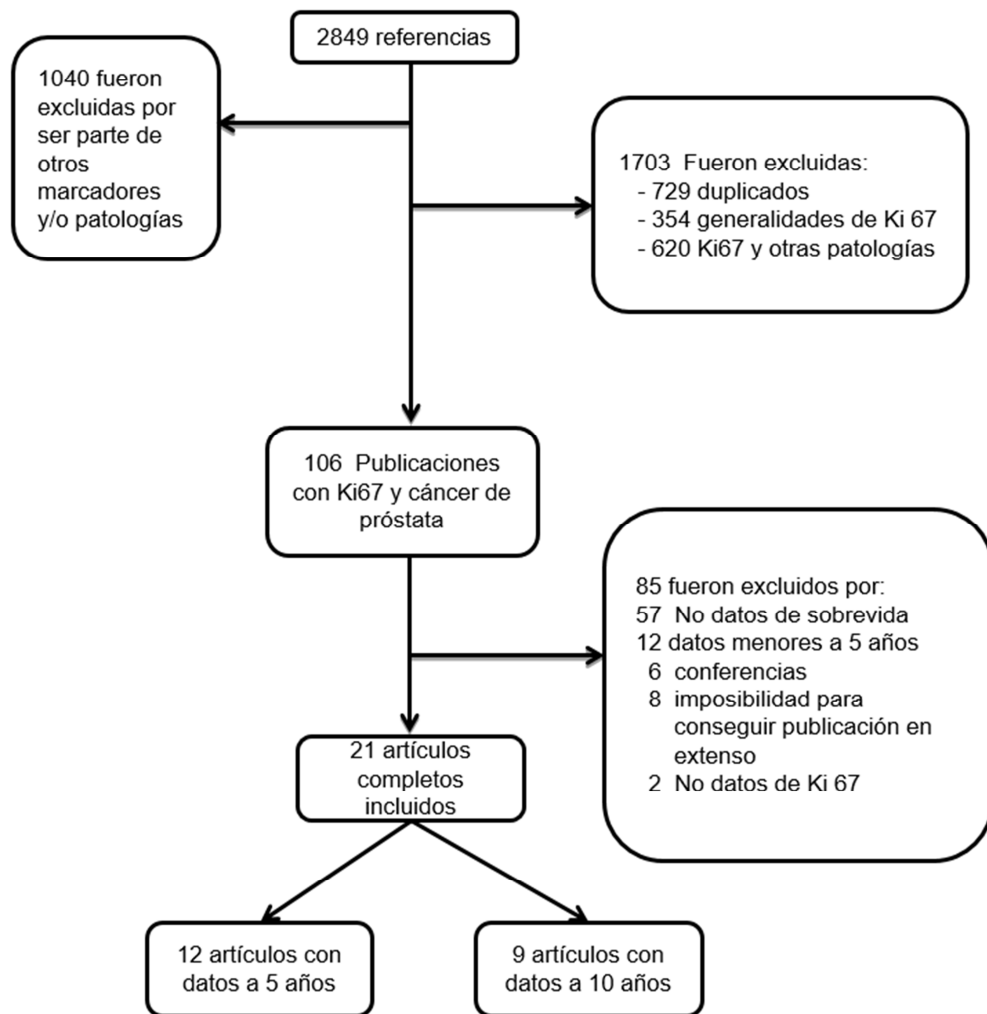


Figura 8.- Diagrama de flujo de estudios incluidos

Un total de 2849 referencias fueron encontradas mediante el método de búsqueda. De esta búsqueda, 1040 publicaciones fueron excluidas por ser parte de otras patologías y/o



marcadores. De las 1089 restantes: 729 estaban duplicadas, 354 hablaban de generalidades del Ki 67, 620 de Ki 67 y otras patologías. 106 publicaciones fueron de Ki 67 y cáncer de próstata. De estos últimos, 83 fueron excluidos, 57 referencias no tenían datos de sobrevidas, 12 tenían datos pero menores a 5 años, 6 fueron conferencias y 8 no fue posible obtener la publicación completa. El resto, 14 estudios con datos de por lo menos 5 años y 9 con datos de 10 años, son los que finalmente fueron incluidos en este metaanálisis. Las fechas de publicación de los estudios para el análisis están entre 1996 y 2014, todos ellos en inglés.

Del primer grupo (5 años), 14 estudios reportaron sobrevida libre de progresión (bioquímica, local o sistémica)<sup>27, 28, 31, 34-37, 47, 58-61, 65-69</sup>; 9 estudios incluyeron sobrevida libre de recurrencia bioquímica<sup>27, 31, 47, 58, 59, 61, 65, 66, 68, 69</sup>; 6 incluyeron sobrevida global<sup>26, 27, 32, 35, 57, 59</sup>; 8 con mortalidad cáncer específica<sup>26, 28, 32, 35, 36, 45, 57, 58</sup>; 4 con desarrollo de metástasis a distancia<sup>32, 57, 59, 65</sup>. En sobrevida global, mortalidad cáncer específica y desarrollo de metástasis a distancia, un estudio mostraba 2 puntos de corte de Ki 67<sup>57</sup>.

En el segundo grupo (10 años), había 4 estudios que incluyeron la mortalidad cáncer específica<sup>28, 35, 36, 45</sup>; 2 con sobrevida global<sup>26, 38</sup>; y 4 incluyeron sobrevida libre de enfermedad (SLE)<sup>28, 37, 60, 61</sup>.

De los estudios elegibles, la inmunohistoquímica fue el método usado para detectar la expresión de la proteína Ki 67. El anticuerpo usado para valorar dicha expresión, fue el MIB-1 en el 100 % de los estudios. De los 23 estudios elegibles, 2 tenían datos insuficientes para realizar el análisis<sup>33, 47</sup>, ya que solo reportaban el Ki 67 como alto y bajo, sin un punto de corte específico.

#### Ki-67 y sobrevida del cáncer de próstata

El metaanálisis de los estudios demuestra que bajos niveles de Ki 67 son significativamente asociados con una sobrevida global, sobrevida cáncer específica y sobrevida libre de recurrencia bioquímica mayores. Altos niveles también correlacionan con alto riesgo de metástasis siendo más significativo con un nivel de corte de Ki 67 > 3.5. El análisis de sensibilidad se realizó omitiendo uno a uno los estudios y examinando la influencia de cada estudio individual, se demostró que no hubo cambios en los OR's.

Las características de los 21 estudios evaluables para la revisión sistemática son mostradas en la tabla 2. No hubo estudios negativos para sobrevida. En el grupo de desarrollo de enfermedad a distancia todos los estudios fueron negativos.

Un total de 7862 pacientes fueron incluidos en los estudios evaluables. La expresión del Ki 67 fue claramente descrita en 5419 pacientes (68.9 %), los valores de corte estaban

entre 1-11.3 %. Hubo heterogeneidad en las poblaciones de los estudios. De los 5419 pacientes con Ki 67 incluidos en los estudios evaluables, 3661 (67.6 %) tuvieron un Ki 67 bajo y 1758 pacientes tuvieron un Ki 67 elevado (32.4 %). Hubo una alta asociación estadísticamente significativa, entre el Ki 67 y el deterioro en la sobrevida. Los puntos de corte fueron determinados como 1 en dos estudios (9.5 %), 2 en dos estudios (9.5 %), 1 en dos estudios (9.5 %), 3 en un estudio (4.8 %), 3.5 en tres estudios (14.3 %), 5 en tres estudios (14.3 %), 6 en un estudio (4.8 %), 6.4 en un estudio (4.8 %), 6.7 en un estudio (4.8 %), 7.1 en un estudio (4.8 %), 7.5 en un estudio (4.8 %), 10 en dos estudio (9.5 %), 10.3 en un estudio (4.8 %) y 11.3 en un estudio (4.8 %). Esta información no fue reportada en un estudio. La media de Ki 67 fue de 6.14.

Tabla 2.- Distribución de pacientes de acuerdo al Ki 67 como una variable dicotómica

Referencia	n	Edad media	Corte Ki67	población	Ki 67 n	edad		Gleason			APE			T		
						< 70	> 70	< 7	7	> 7	<10	≥10 Y ≤ 20	> 20	T ≤ 2	T3	T3-T4
Cowen 2002	106		3.5	Ki 67 bajo	71	NR	NR	31	NR	39	49	22	NR	54	NR	17
				Ki 67 alto	35	NR	NR	7	NR	28	18	17	NR	20	NR	15
Halvorsen 2001	104		6.7	Ki 67 bajo	51	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
				Ki 67 alto	53	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Keshgegian 1998	208		6.4	Ki 67 bajo	106	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
				Ki 67 alto	102	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Khor 2009	637	70	11.3	Ki 67 bajo	478	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
				Ki 67 alto	159	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Li 2004	108		3.5	Ki 67 bajo	37	23	14	17	NR	19	NR	NR	NR	11	26	NR
				Ki 67 alto	71	56	15	10	NR	61	NR	NR	NR	20	51	NR
			7.1	Ki 67 bajo	55	35	20	22	NR	32	NR	NR	NR	16	39	NR
				Ki 67 alto	53	44	9	5	NR	48	NR	NR	NR	15	38	NR
Moul 1996	162		2	Ki 67 bajo	100	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
				Ki 67 alto	62	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Moul 1999	180		1	Ki 67 bajo	71	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
				Ki 67 alto	44	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pollack 2003	106		3.5	Ki 67 bajo	71	NR	NR	31	NR	39	49	NR	22	54	NR	17
				Ki 67 alto	35	NR	NR	7	NR	28	18	NR	17	20	NR	15
Pollack 2004	537		7.1	Ki 67 bajo	290	132	158	126	NR	144	NR	NR	NR	128	NR	162
				Ki 67 alto	247	110	137	66	NR	160	NR	NR	NR	109	NR	138
Rubio 2005	91		5	Ki 67 bajo	44	NR	NR	17	17	10	33	11	NR	23	NR	21
				Ki 67 alto	47	NR	NR	13	15	19	25	22	NR	23	NR	24

[illegible]

## Resultados a 5 años

Del total de los estudios analizados, 9 estudios reportaron exclusivamente datos de SLRB. Hubo evidencia de una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios (*Cochrane's Q*  $P = 0.0003$ ,  $I^2 = 72\%$ ). Comparado con aquellos tumores con Ki 67 elevado, los que tuvieron un Ki 67 bajo, están asociados con una mejoría estadísticamente significativa en SLRB (OR 0.28, 95% IC= 0.19-0.43;  $P < 0.00001$ , ver figura 9).

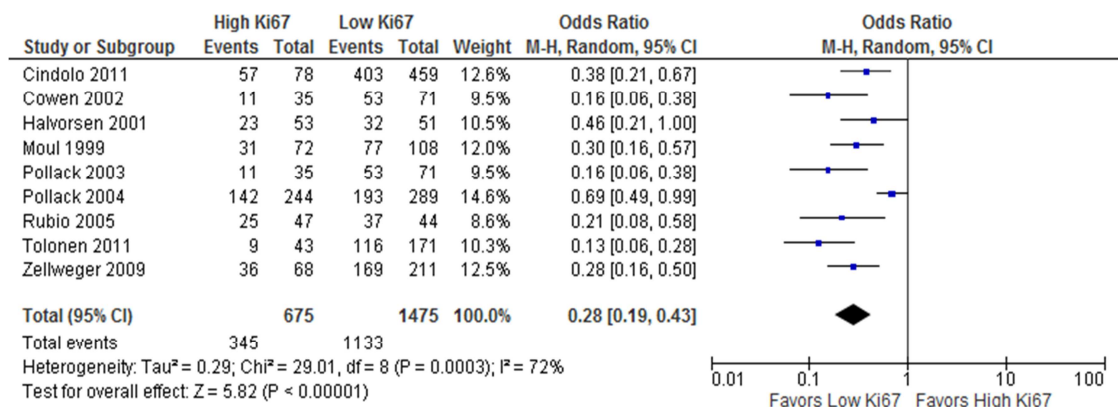


Figura 9.- Sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 5 años

Un total de 14 estudios reportaron datos de SLE (recurrencia local, sistémica y bioquímica). Hubo evidencia de una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios (*Cochrane's Q*  $P = 0.0001$ ,  $I^2 = 68\%$ ). Comparado con aquellos tumores con Ki 67 elevado, los que tuvieron un Ki 67 bajo, están asociados con una mejoría

estadísticamente significativa en SLE (OR 0.32, 95% IC= 0.23-0.44;  $P < 0.00001$ , Figura 10).

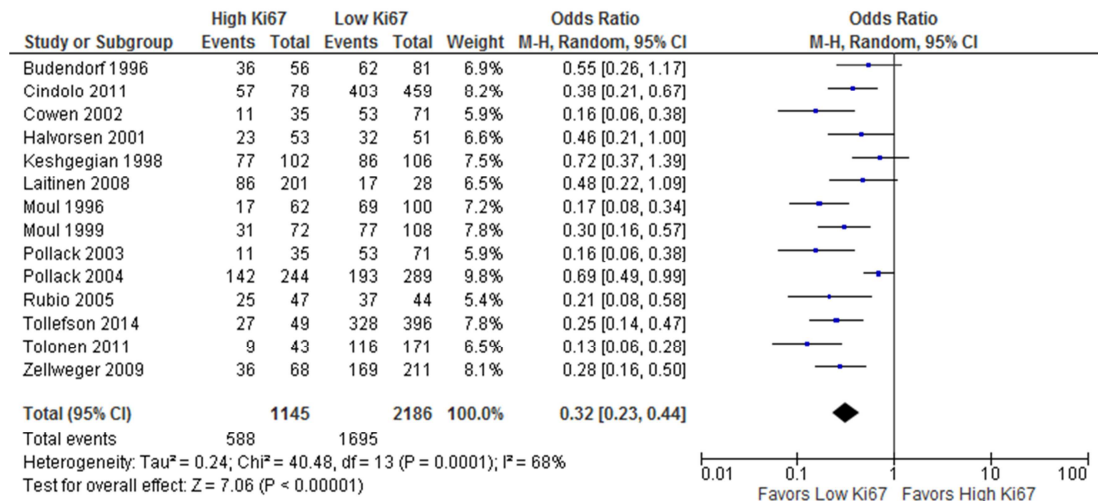


Figura 10.- sobrevida libre de enfermedad a 5 años

En el grupo hubo 6 estudios que evaluaron los datos de sobrevida global. Al hacer el análisis no hubo evidencia de una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios (*Cochrane's Q*  $P = 0.27$ ,  $I^2 = 21\%$ ). Comparado con aquellos tumores con Ki 67 elevado, los que tuvieron un Ki 67 bajo, están asociados con una mejoría estadísticamente significativa en SG (OR 0.47, 95% IC= 0.37-0.61;  $P < 0.00001$ , ver figura 11). Hubo un estudio con 2 puntos de corte de Ki 67 (32). Cuando todas las referencias eran incluidas, hubo una asociación estadísticamente significativa entre el Ki 67 bajo y mejoría en SG a 5 años. La exclusión de este estudio no cambió la heterogeneidad (*Cochrane's Q*  $P = 0.12$ ,  $I^2 = 46\%$ ) y retuvo la asociación

estadísticamente significativa entre el Ki 67 bajo y la mejoría en SG a 5 años (OR 0.47, 95% IC= 0.34-0.66;  $P < 0.00001$ ).

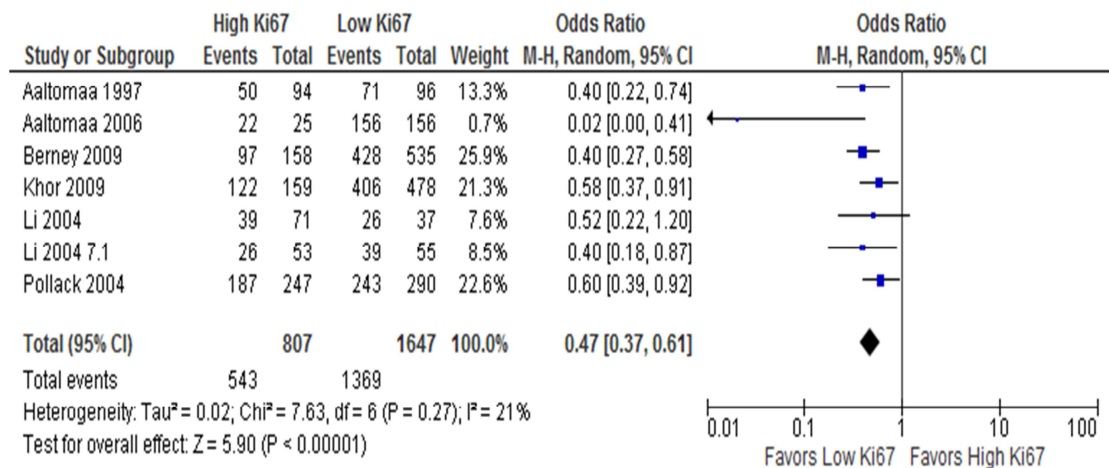


Figura 11.- Sobrevida global a 5 años

8 estudios evaluaron datos de SEE. No hubo evidencia de una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios (*Cochrane's Q*  $P = 0.17$ ,  $I^2 = 31\%$ ). Comparado con aquellos tumores con Ki 67 elevado, los que tuvieron un Ki 67 bajo, están asociados con una mejoría estadísticamente significativa en SEE (OR 0.15, 95% IC= 0.10-0.21;  $P < 0.00001$ , ver figura 12). Hubo un estudio con 2 puntos de corte de Ki 67 (32). Cuando todas las referencias eran incluidas, hubo una asociación estadísticamente significativa entre el Ki 67 bajo y mejoría en SEE a 5 años y la exclusión de este estudio no cambió la heterogeneidad (*Cochrane's Q*  $P = 0.09$ ,  $I^2 = 45\%$ ) y retuvo la asociación estadísticamente significativa entre el Ki 67 bajo y la mejoría en SEE a 5 años (OR 0.15, 95% IC= 0.10-0.22;  $P < 0.00001$ ).



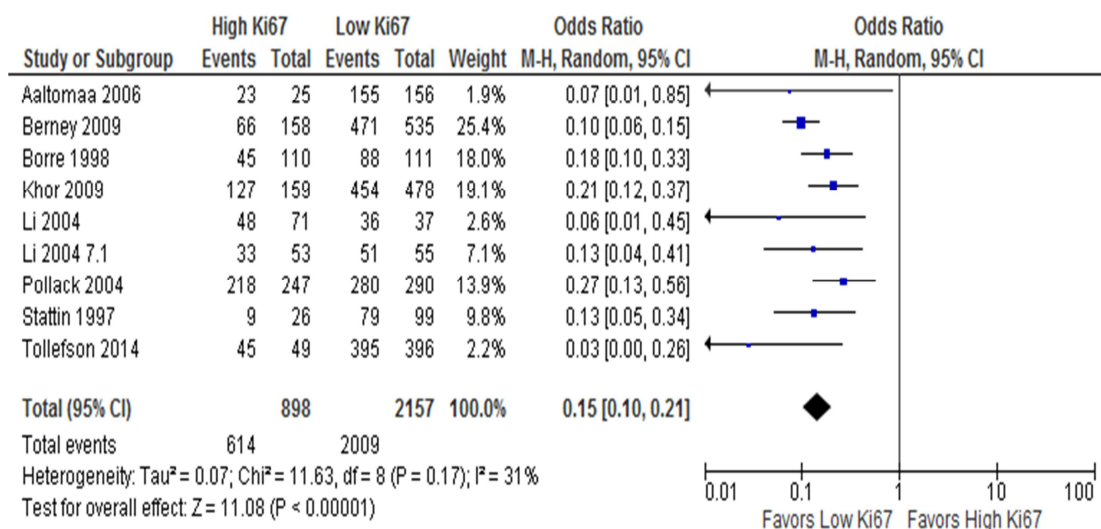


Figura 12.- Sobrevida causa específica por cáncer de próstata a 5 años

4 estudios evaluaron datos de DMD. No hubo evidencia de una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios (*Cochrane's Q*  $P = 0.14$ ,  $I^2 = 42\%$ ). Comparado con aquellos tumores con Ki 67 bajo, los que tuvieron un Ki 67 elevado, están asociados con un riesgo incrementado de DMD (OR 4.07, 95% IC= 2.52-6.58;  $P < 0.00001$ , ver figura 13). Hubo un estudio con 2 puntos de corte de Ki 67 (32). Cuando todas las referencias eran incluidas, hubo una asociación estadísticamente significativa entre el Ki 67 bajo y DMD a 5 años y la exclusión de este estudio cambió la heterogeneidad (*Cochrane's Q*  $P = 0.06$ ,  $I^2 = 64\%$ ) pero retuvo la asociación estadísticamente significativa entre el Ki 67 alto y el DMD a 5 años (OR 3.55, 95% IC= 1.67-7.55;  $P = 0.0010$ ).

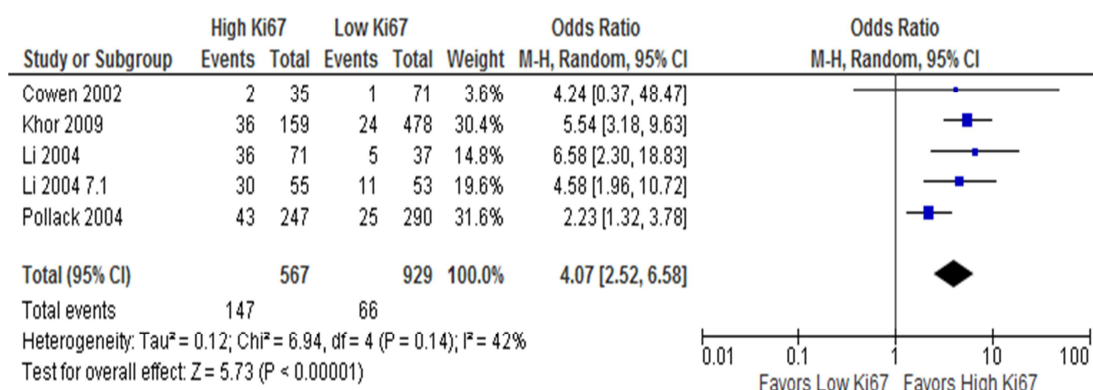


Figura 13.- Relación de Ki 67 y desarrollo de metástasis a distancia a 5 años

#### Resultados a 10 años

Un total de 4 estudios reportaron datos de SLE a 10 años. No hubo evidencia de una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios (*Cochrane's Q*  $P = 0.15$ ,  $I^2 = 43\%$ ). Comparado con aquellos tumores con Ki 67 elevado, los que tuvieron un Ki 67 bajo, están asociados con una mejoría estadísticamente significativa en SLE (OR 0.31, 95% IC= 0.20-0.48;  $P < 0.00001$ , ver figura 14).

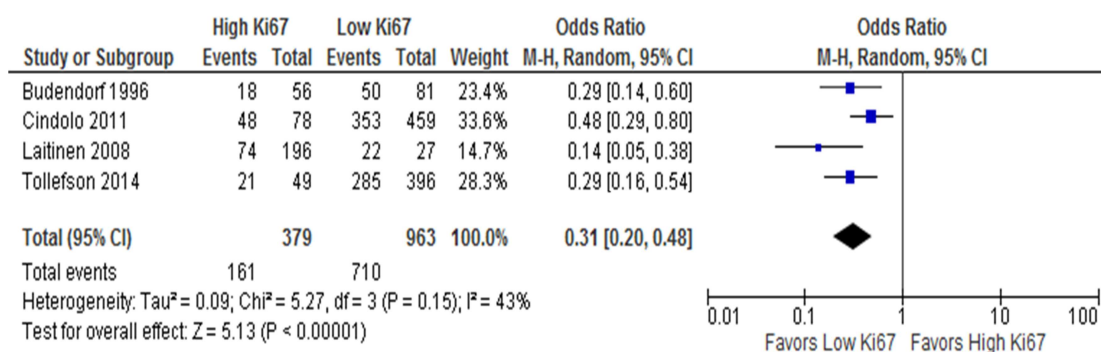


Figura 14.- Sobrevida libre de enfermedad a 10 años

9 estudios reportaron SEE. Hubo evidencia de una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios (*Cochrane's Q*  $P = 0.04$ ,  $I^2 = 65\%$ ). Comparado con aquellos tumores con Ki 67 elevado, los que tuvieron un Ki 67 bajo, están asociados con una mejoría estadísticamente significativa en SEE (OR 0.16, 95% IC= 0.06-0.40;  $P < 0.00001$ , ver figura 15).

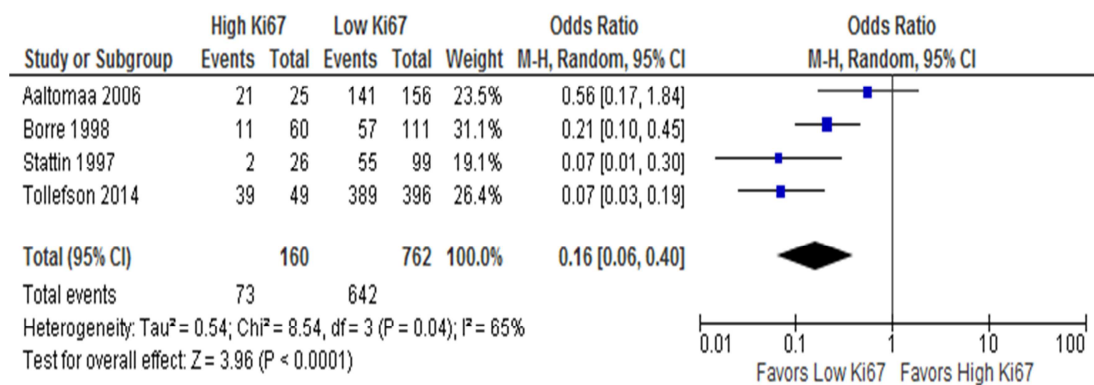


Figura 15.- sobrevida causa específica por cáncer de próstata a 10 años.

2 estudios reportaron SG. No hubo evidencia de una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios (*Cochrane's Q*  $P = 0.88$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Comparado con aquellos tumores con Ki 67 elevado, los que tuvieron un Ki 67 bajo, están asociados con una mejoría estadísticamente significativa en SG (OR 0.30, 95% IC= 0.22-0.42;  $P < 0.00001$ , ver figura 16).

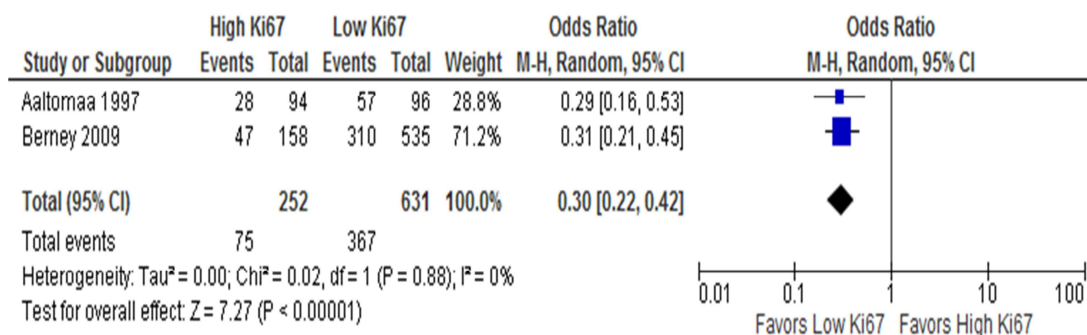


Figura 16.- Sobrevida global a 10 años.

En relación a la búsqueda intencionada a un punto de corte del Ki 67 para poder determinar un valor pronóstico, se agruparon los pacientes tomando los diferentes valores del Ki 67 reportados en la literatura. En el análisis se observa que incluso con valores superiores a 1 tienen un impacto pronóstico. Ver figura 17.

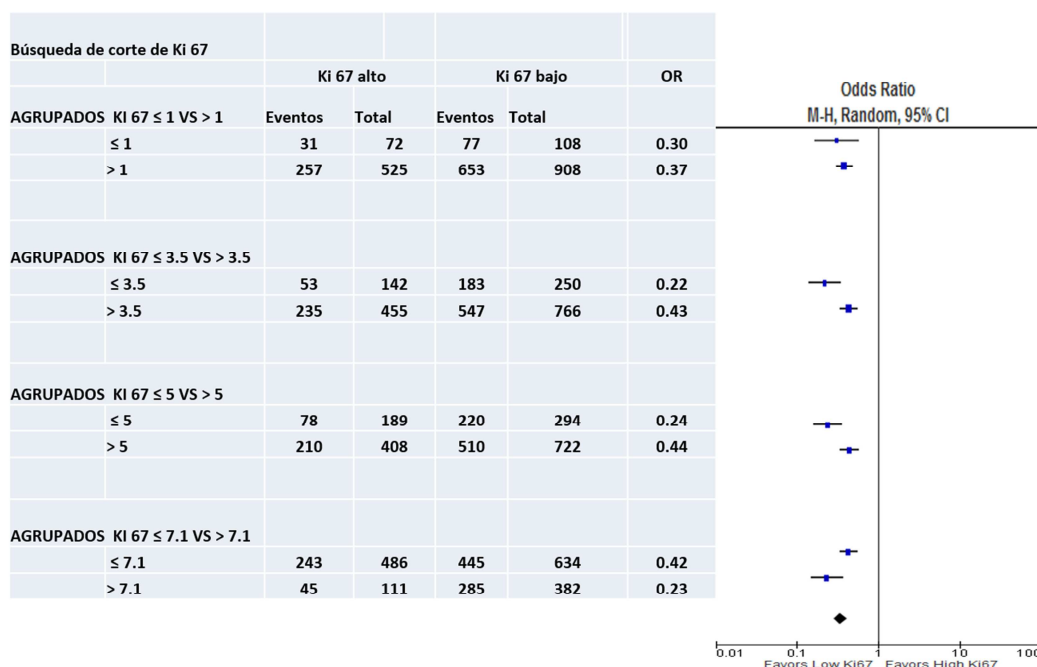


Figura 17.-Valores de corte de ki67 y su relación con SLRB.

Otra consideración importante la cual resulta del análisis de los datos es que la escala de Gleason tiene una relación estrecha con el Ki 67. Gleason mayores de 7 correlacionan con Ki 67 elevados, no así el APE ni el T. ver figura 18.

CORTE		Gleason n (%)			APE n (%)			T n (%)	
		< 7	> 7		<10	≥10		T ≤ 2	T3-T4
3.5	Ki 67 bajo	43.7	54.9		69.0	31.0		76.1	23.9
	Ki 67 alto	20.0	80.0		51.4	48.6		57.1	42.9
3.5	Ki 67 bajo	45.9	51.4					29.7	70.3
	Ki 67 alto	14.1	85.9					28.2	71.8
7.1	Ki 67 bajo	40.0	58.2					29.1	70.9
	Ki 67 alto	9.4	90.6					28.3	71.7
3.5	Ki 67 bajo	43.7	54.9		69.0	31.0		76.1	23.9
	Ki 67 alto	20.0	80.0		51.4	48.6		57.1	42.9
7.1	Ki 67 bajo	43.4	49.7					44.1	55.9
	Ki 67 alto	26.7	64.8					44.1	55.9
5	Ki 67 bajo	38.6	61.4		75.0	25.0		52.3	47.7
	Ki 67 alto	27.7	72.3		53.2	46.8		48.9	51.1
1	Ki 67 bajo	67.7	32.3						
	Ki 67 alto	37.2	62.8						

Figura 18.- Relación de Ki 67 con escala de Gleason, T y APE.

# DISCUSIÓN

## Discusión

Pocos estudios sugieren un papel predictivo del Ki 67 en cáncer de próstata, en el que un paciente individual sea tratado de una manera específica según el grado de expresión del Ki 67. Esto lleva a un incremento en la proliferación celular y por lo tanto, incrementa la agresividad de la enfermedad<sup>26, 32-38, 45, 56-61</sup>. Para explorar la asociación entre Ki67 y la sobrevida en pacientes con cáncer de próstata temprano, un metaanálisis fue conducido en el presente estudio. Reportamos aquí, una revisión sistemática de 5419 pacientes con Ki 67 incluidos en 21 estudios. Nosotros tuvimos la hipótesis que los altos niveles de Ki 67 correlacionarían con pobres resultados en relación a la evolución de la enfermedad, tanto para la sobrevida como para el desarrollo de enfermedad a distancia. Los resultados de este metaanálisis soportan esta hipótesis. La presente revisión sistemática muestra que la expresión elevada del Ki 67 en un cáncer no metastásico es un factor de pobre pronóstico para SLE, SLRB, SEE y SG a 5 años, así mismo un Ki 67 elevado correlaciona con el DMD a 5 años. La expresión elevada del Ki 67 es también un factor de pobre pronóstico para SLE, SEE y SG a 10 años. Nosotros no podemos extrapolar nuestros resultados a la enfermedad metastásica, debido a la falta de estudios adecuados para esta presentación específica. El mecanismo subyacente en relación al efecto de la expresión de la proteína del Ki 67 y la progresión tumoral, es esencialmente incierto. Sin embargo, un Ki 67 elevado puede reflejar la capacidad de las células tumorales para continuar la proliferación incluso después de un tratamiento local. Varios valores de corte se han establecido (rango 1-11.3 %) <sup>32, 68</sup>. Uno de los objetivos de este estudio fue establecer un nivel de corte de Ki 67, que funcionara como factor pronóstico. Este análisis, muestra que desde un valor de Ki 67 > 1 muestra cambios significativos en

relación con la SLRB a 5 años, 77 vs 31%, ya sea mayor o menor de 1, respectivamente<sup>68</sup>; y con la SG 5 años de 71 vs 50%, inferior o superior a 1, respectivamente<sup>38</sup>. Así mismo, para el desarrollo de enfermedad a distancia, el valor de corte más representativo fue un Ki 67 de 7.1 %, mostrando resultados de 8 vs 17 %, dependiendo si es menor o mayor, respectivamente<sup>59</sup>. Otro resultado que llama la atención es la relación que existe entre el Ki 67 y el Gleason, no así con el APE ni con la T. Los estudios han mostrado que los tumores altamente proliferativos muestran mayor sensibilidad a la quimioterapia adyuvante, sin considerar el impacto de dicho tratamiento en la sobrevida de los pacientes<sup>70, 71</sup>. Contrariamente, hay poco beneficio de la quimioterapia en tumores con replicación lenta. Nuestro estudio tiene varias e importantes implicaciones. En primer lugar, el análisis de los diferentes resultados de los estudios podría llevar finalmente a incorporar el Ki 67 en la rutina clínica de evaluación y tratamiento del cáncer de próstata localizado. En los últimos años, varios biomarcadores se han propuesto para estratificar mejor a los pacientes y agruparlos de manera clínica-pronóstico. Sin embargo, la determinación de Ki 67 es técnicamente menos demandante, más asequible y fácilmente aplicable, incluso en pequeñas cantidades de tumor, y nos podría ayudar a valorar el pronóstico de los pacientes y evaluar si requiere tratamientos más agresivos. En segundo lugar, este estudio ayuda a informar a los grupos de trabajo internacionales para formular recomendaciones para la estandarización pre-analítica y analítica del Ki 67 en la evaluación del cáncer de próstata. En tercer lugar, nuestro estudio pone de relieve la necesidad de hacer una validación prospectiva del Ki 67 en esta neoplasia. Si lo que perseguimos es realizar una atención oncológica personalizada, se debe intentar consolidar la evidencia actual y soportar la incorporación a priori en estudios prospectivos de uno de los biomarcadores moleculares más estudiados en el cáncer de



próstata localizado. Además, teniendo en cuenta el significado pronóstico del Ki67 en pacientes con cáncer de próstata, puede ser posible para los médicos mejorar la vigilancia de los pacientes.

Posibles limitaciones también deben ser consideradas en este metaanálisis. En primer lugar, se trata de una revisión sistemática y metaanálisis de la literatura, y por lo tanto, sólo se pudieron extraer datos de las poblaciones en lugar de pacientes individuales, esto reduce nuestra capacidad para detectar asociaciones entre variables importantes, que no se informaron en los estudios. En segundo lugar, hubo una marcada heterogeneidad en las poblaciones de pacientes, principalmente la definición de corte de Ki 67. Finalmente, los datos de supervivencia y el desarrollo de metástasis fueron extraídos de los textos, figuras y tablas de los artículos. No fue posible extraer los Hazard Ratio (HR) ya que no se informaron en la mayoría de la literatura, así que en vez de este parámetro, usamos los OR para la supervivencia o el riesgo de metástasis. Ya que era el único método factible con los datos disponibles.

# CONCLUSIÓN

## Conclusiones

En la práctica oncológica actual es común el empleo de bloqueo hormonal total, radioterapia o cirugía para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata temprano. En nuestro estudio, se encontró que el Ki 67 juega un papel importante en el pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata temprano. Los hallazgos sugieren que un Ki 67 bajo, parece estar asociado con una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y una disminución del desarrollo de metástasis a distancia. Así mismo se observó una relación directa entre el Ki 67 y el Gleason, esta última es tomada en cuenta en la mayoría de los pacientes para evaluar un tratamiento. Los resultados de esta publicación deben ser confirmados en un estudio prospectivo con un análisis multivariado apropiado, teniendo en cuenta los factores pronósticos tradicionales bien conocidos en el cáncer de próstata.

# **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R., Jiemin Ma, Zou Z. Cancer Statistics, 2014. *Ca Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29.
2. DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer Principles & Practice of Oncology*, Wolters Kluwer Health/LWW, United States of America, 10 th Edition, 2015.
3. GLOBOCAN 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
4. Jiménez MA, Solares M, Martínez P et al, *Oncoguía Cáncer de Próstata*. *Cancerología* 2011; 6: 13-18.
5. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J. International variation in prostate cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* 2012; 61: 1079-1092.
6. Tanagho Emil A, McAninch Jack W. *Smith's General Urology*, Lange Medical Books, 16 t Edition, 2004.
7. Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome wide search. *Science* 1996; 274: 1371–1374.
8. Wilson KM, Giovannucci EL, Mucci LA. Lifestyle and dietary factors in the prevention of lethal prostate cancer. *Asian J Androl* 2012; 14: 365–374.

9. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 2115–2121.
10. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306: 1549–1556.
11. Theoret MR, Ning YM, Zhang JJ, et al. The risks and benefits of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors for prostate-cancer prevention. *N Engl J Med* 2011; 365: 97–99.
12. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1192–1202.
13. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58–64.
14. Morgan TM, Welty CJ, Vakar-Lopez F, et al. Ductal adenocarcinoma of the prostate: increased mortality risk and decreased serum prostate specific antigen. *J Urol* 2010; 184: 2303–2307.
15. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283–1290.
16. Lilja H, Piironen TP, Rittenhouse HG, et al. Value of molecular forms of prostate-specific antigen and related kallikreins, hK2, in diagnosis and staging of prostate cancer. In Vogelzang NA, Scardino PT, Shipley WU, et al. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:638–650.

17. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310–1319.
18. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 125–132.
19. American Cancer Society. Can prostate cancer be found early? Updated March 12, 2014. Accessed June 6, 2014. <http://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detailedguide/prostate-cancer-detection>.
20. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Variation of serum prostate specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003; 289: 2695–2700.
21. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860–864.
22. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $< \text{or } = 4.0$  ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239–2246.
23. Lin K, Szabo Z, Chin BB, et al. The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 579–582.
24. Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A, et al. Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011; 59: 962–977.
25. Edge S, Byrd DR, Compton CC, et al. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010.

26. Berney, D.M., et al., Ki-67 and outcome in clinically localised prostate cancer: Analysis of conservatively treated prostate cancer patients from the trans-atlantic prostate group study. *British Journal of Cancer*, 2009. 100(6): p. 888-893.
27. Tolonen, T.T., et al., Histopathological variables and biomarkers enhancer of zeste homologue 2, Ki-67 and minichromosome maintenance protein 7 as prognosticators in primarily endocrine-treated prostate cancer. *BJU International*, 2011. 108 (9): p. 1430-8.
28. Tollefson, M.K., et al., Prostate Cancer Ki-67 (MIB-1) Expression, Perineural Invasion, and Gleason Score as Biopsy-Based Predictors of Prostate Cancer Mortality: The Mayo Model. *Mayo Clinic Proceedings*, 2014. 89(3): p. 308-18.
29. Cher, M.L., et al., Cellular proliferation in prostatic adenocarcinoma as assessed by bromodeoxyuridine uptake and Ki-67 and PCNA expression. *Prostate*, 1995. 26(2): p. 87-93.
30. Grossfeld, G.D., et al., Locally recurrent prostate tumors following either radiation therapy or radical prostatectomy have changes in Ki-67 labeling index, p53 and bcl-2 immunoreactivity. *Journal of Urology*, 1998. 159(5): p. 1437-43.
31. Pollack, A., et al., Molecular markers of outcome after radiotherapy in patients with prostate carcinoma: Ki-67, bcl-2, bax, and bcl-x. *Cancer*, 2003. 97(7): p. 1630-8.
32. Khor, L.Y., et al., MDM2 and Ki-67 predict for distant metastasis and mortality in men treated with radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer: RTOG 92-02. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(19): p. 3177-84.
33. Uzoaru, I., et al., An evaluation of the markers p53 and Ki-67 for their predictive value in prostate cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 1998. 67(1): p. 33-37.



34. Moul, J.W., et al., Protein expression of p53, bcl-2, and Ki-67 (MIB-1) as prognostic biomarkers in patients with surgically treated, clinically localized prostate cancer. *Surgery*, 1996. 120(2): p. 159-167.
35. Aaltomaa, S., et al., Expression of Ki-67, cyclin D1 and apoptosis markers correlated with survival in prostate cancer patients treated by radical prostatectomy. *Anticancer Research*, 2006. 26(6C): p. 4873-8.
36. Borre, M., Immunohistochemical BCL-2 and Ki-67 expression predict survival in prostate cancer patients followed expectantly (*Prostate Cancer and Prostatic Disease Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 1998. 1(2).
37. Laitinen, S., et al., EZH2, Ki-67 and MCM7 are prognostic markers in prostatectomy treated patients. *International Journal of Cancer*, 2008. 122(3): p. 595-602.
38. Aaltomaa, S., et al., Value of Ki-67 immunolabelling as a prognostic factor in prostate cancer. *European Urology*, 1997. 32(4): p. 410-415.
39. Walts AE, B.S., Ki-67, and BD ProExC immunostaining: a practical approach for diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol*, 2009. 40(7).
40. Viale G, G.-H.A., Regan MM, et al, Breast International Group Trial 1-98. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol*, 2008. 26(34): p. 5569-5575.
41. Wangsa D, R.M., Avall-Lundqvist E, et al, Ki-67 expression predicts locoregional recurrence in stage I oral tongue carcinoma. *Br J Cancer*, 2008. 99(7): p. 1121-1128.

42. Viale G, R.M., Mastropasqua MG, et al, International Breast Cancer Study Group. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(3): p. 207-212.
43. Determann O, H.E., Ott G, et al, European Mantle Cell Lymphoma Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood*, 2008. 111(4): p. 2385-2387.
44. Tollefson MK, T.R., Sheinin Y, Ki-67 and coagulative tumor necrosis are independent predictors of poor outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma and not surrogates for each other. *Cancer*, 2007. 110(4).
45. Stattin, P., et al., Cell proliferation assessed by Ki-67 immunoreactivity on formalin fixed tissues is a predictive factor for survival in prostate cancer. *Journal of Urology*, 1997. 157(1): p. 219-222.
46. Tubiana M, C.A., Cell proliferation kinetics in human solid tumors: relation to probability of metastatic dissemination and longterm survival. *Radiother Oncol*, 1989. 15.
47. A. Ojea Calvo, M.J.M.C., Utilidad de la expresión de Ki67 en las biopsias preoperatorias para predecir la recidiva bioquímica del cáncer de próstata después de la prostatectomía radical. *Actas Urol Esp*, 2004. 28(9): p. 650-660.
48. Seigneurin D, G.P., Ki-67 antigen, a cell cycle and tumor growth marker. *Pathol Biol*, 1991: p. 1020-1028.

49. McLoughlin, J., et al., Evaluation of Ki-67 monoclonal antibody as prognostic indicator for prostatic carcinoma. *British Journal of Urology*, 1993. 72(1): p. 92-97.
50. Harper, M.E., et al., Pathological and clinical associations of Ki-67 defined growth fractions in human prostatic carcinoma. *Prostate*, 1992. 21(1): p. 75-84.
51. Sahan, E., et al., Evaluation of p53 and Bcl-2 expression with Ki-67 proliferation index in prostatic aciner adenocarcinoma, their correlation with histopathological and clinical prognostic factors. *Turk Uroloji Dergisi*, 2003. 29(3): p. 250-257.
52. Khatami, A., et al., Ki-67 in screen-detected, low-grade, low-stage prostate cancer, relation to prostate-specific antigen doubling time, Gleason score and prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2009. 43(1): p. 12-18.
53. Gallee, M.P., et al., Monoclonal antibody Ki-67 defined growth fraction in benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer. *Journal of Urology*, 1989. 142(5): p. 1342-6.
54. Tsuji, M., et al., Immunohistochemical analysis of Ki-67 antigen and Bcl-2 protein expression in prostate cancer: Effect of neoadjuvant hormonal therapy. *British Journal of Urology*, 1998. 81(1): p. 116-121.
55. Luczynska, E., A. Gasinska, and W. Wilk, Expression of Ki-67 (MIB-1) and GLUT-1 proteins in non-advanced prostatic cancer. *Polish Journal of Pathology*, 2012. 63(4): p. 272-7.
56. Hepburn, P.J., et al., Cell proliferation in prostatic carcinoma: comparative analysis of Ki-67, MIB-1 and PCNA. *Histochemical Journal*, 1995. 27(3): p. 196-203.

57. Li, R., et al., Ki-67 staining index predicts distant metastasis and survival in locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: an analysis of patients in radiation therapy oncology group protocol 86-10. *Clinical Cancer Research*, 2004. 10(12 Pt 1): p. 4118-24.
58. Zellweger, T., et al., Tumour growth fraction measured by immunohistochemical staining of Ki67 is an independent prognostic factor in preoperative prostate biopsies with small-volume or low-grade prostate cancer. *International Journal of Cancer*, 2009. 124(9): p. 2116-23.
59. Pollack, A., et al., Ki-67 staining is a strong predictor of distant metastasis and mortality for men with prostate cancer treated with radiotherapy plus androgen deprivation: Radiation Therapy Oncology Group Trial 92-02. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22(11): p. 2133-40.
60. Bubendorf, L., et al., Ki67 labelling index: An independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Journal of Pathology*, 1996. 178(4): p. 437-441.
61. Cindolo, L., et al., Parallel determination of NeuroD1, chromogranin-A, KI67 and androgen receptor expression in surgically treated prostate cancers. *International Braz J Urol*, 2011. 37(1): p. 57-66.
62. Fisher G, Y.Z., Kudahetti S, Møller H, Scardino P, Cuzick J, Berney DM, Transatlantic Prostate Group. Prognostic value of Ki-67 for prostate cancer death in a conservatively managed cohort. *British J Cancer*, 2013. 108(2): p. 7.
63. Kristiansen, G., Diagnostic and prognostic molecular biomarkers for prostate cancer. *Histopathology*, 2012. 60(1): p. 125-141.
64. Kachroo, N. and V.J. Gnanapragasam, The role of treatment modality on the utility of predictive tissue biomarkers in clinical prostate cancer: A systematic

- review. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2013. 139(1): p. 1-24.
65. Cowen, D., et al., Ki-67 staining is an independent correlate of biochemical failure in prostate cancer treated with radiotherapy. *Clinical Cancer Research*, 2002. 8(5): p. 1148-54.
66. Halvorsen, O.J., et al., Maximum Ki-67 staining in prostate cancer provides independent prognostic information after radical prostatectomy. *Anticancer Research*, 2001. 21(6A): p. 4071-6.
67. Keshgegian, A.A., E. Johnston, and A. Cnaan, Bcl-2 oncoprotein positivity and high MIB-1 (Ki-67) proliferative rate are independent predictive markers for recurrence in prostate carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology*, 1998. 110(4): p. 443-449.
68. Moul, J.W., Angiogenesis, p53, bcl-2 and Ki-67 in the progression of prostate cancer after radical prostatectomy. *European Urology*, 1999. 35(5-6): p. 399-407.
69. Rubio, J., et al., Immunohistochemical expression of Ki-67 antigen, Cox-2 and Bax/Bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens. *European Urology*, 2005. 48(5): p. 745-751.
70. Remvikos Y, B.P., Zajdela A, Voillemot N, Magdelenat H, Pouillart P, Correlation of pretreatment proliferative activity of breast cancer with the response to cytotoxic chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1989. 81: p. 5.
71. Simpson JF, G.R., Dressler LG, Cobau CD, Falkson CI, Gilchrist KW, Pandya KJ, Page DL, Robert NJ, Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol*, 2000. 18: p. 11.